



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 9/10, 47/12, 47/24		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 99/56725 (43) Date de publication internationale: 11 novembre 1999 (11.11.99)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/EP99/02551 (22) Date de dépôt international: 16 avril 1999 (16.04.99) (30) Données relatives à la priorité: 98000329 30 avril 1998 (30.04.98) BE		(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(71) Déposant (<i>pour tous les Etats désignés sauf US</i>): UCB, S.A. [BE/BE]; Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles (BE). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (<i>US seulement</i>): FANARA, Domenico [IT/BE]; Rue Ch. Moncousin 24, B-4520 Wanze (BE). VRANCKX, Henry [BE/BE]; Rue Rosendael 3, Boîte 17, B-1190 Bruxelles (BE). DELEERS, Michel [BE/BE]; Square des Braves 12, B-1630 Linkebeek (BE).		Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>	
(74) Mandataire: LECHIEN, Monique; UCB, S.A., Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles (BE).			
(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CAPABLE OF BEING GELLED (54) Titre: COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES GELIFIABLES (57) Abstract <p>The invention concerns fluid pharmaceutical compositions for controlled release of at least one active substance comprising: a) a therapeutically efficient amount of at least one active substance; b) 3 to 55 wt. % of phospholipid; c) 16 to 72 wt. % of one or several pharmaceutically acceptable solvents; and d) 4 to 52 wt. % of at least one fatty acid. Said composition is characterised in that it has the property of being instantaneously gelled in the presence of an aqueous phase. The invention also concerns methods for preparing said compositions and their use for treating a human being or animal.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>L'invention se rapporte à des compositions pharmaceutiques fluides permettant la libération contrôlée d'au moins une substance active comprenant: a) une quantité thérapeutiquement efficace d'au moins une substance active, b) de 3 à 55 % en poids de phospholipide, c) de 16 à 72 % en poids d'un ou plusieurs solvants pharmaceutiquement acceptables, et d) de 4 à 52 % en poids d'au moins un acide gras, ladite composition ayant la propriété de se gélifier instantanément en présence d'une phase aqueuse. Elle concerne également des procédés de préparation de ces compositions et leur utilisation pour le traitement d'une personne ou d'un animal.</p>			

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publient des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lithuanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KR	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

Compositions pharmaceutiques gélifiables.

La présente invention se rapporte à des compositions pharmaceutiques 5 permettant la libération prolongée d'au moins une substance active, à des procédés de préparation de ces compositions, ainsi qu'à leur utilisation pour l'administration de médicaments par voie sous-cutanée et/ou intramusculaire.

Les deux voies extra-vasculaires principales d'administration parentérale 10 sont les voies sous-cutanée et intramusculaire. Par rapport à l'injection intraveineuse, ces deux voies d'administration pour une même solution aqueuse de principe actif produisent généralement un effet légèrement différé et légèrement 15 prolongé. La biodisponibilité du médicament est aussi généralement inférieure en raison d'une absorption plus lente, une fixation ou une dégradation du médicament au site d'injection ou dans les tissus traversés. Ainsi la TRH (thyrotropin releasing hormone, un tripeptide) a une biodisponibilité chez la souris de 67,5 % après 20 administration sous-cutanée et de 31,4 % après administration intramusculaire (Redding T.W. and Schally A.V., *Life Sci.*, 12, 23 (1970)).

Pour améliorer la biodisponibilité et obtenir de véritables préparations à libération prolongée, différentes formes expérimentales ont été développées.

20 Ainsi l'encapsulation par des liposomes de P-18, un peptide de poids moléculaire inférieur à 5000 Daltons, montre qu'après injection intramusculaire, le peptide demeure 7 jours au niveau du site d'injection (Crommelin D.J.A. and Storm G., *Int. Pharm J.*, 1, 179 (1987)).

Un autre moyen de prolonger la libération d'un principe actif consiste en son 25 incorporation dans un implant. Ces implants peuvent être préparés à partir de polymères biodégradables ou non. L'inconvénient de cette forme est lié à son mode d'introduction sous cutanée par incision ou à l'aide d'un trocart. De plus, si un polymère non biodégradable est utilisé, l'implant doit être retiré par incision après 30 diffusion de la totalité du principe actif hors de la matrice polymérique. Ces systèmes ont été largement développés pour l'administrations d'hormones telle la LHRH (luteinizing hormone releasing hormone) et ses analogues synthétiques. Ainsi 35 la goséréline administrée chez l'homme sous forme d'implants de PLA-GA (copolymère d'acide lactique et d'acide glycolique) permet une diminution très importante et durable du taux de testostérone dans le sang (Vogelzang N.J., Chodak G.W., Soloway M.S., Block N.L., Schellhammer P.F., Smith J.A., Caplan R.J. and Kennealey G.T., *Urology*, 46, 220 (1995)).

D'autres supports polymériques peuvent encore être utilisés: les micro ou 40 nanoparticules. Dans ce cas, seuls les polymères biodégradables sont utilisés. Par rapport aux implants, ces particules peuvent être injectées à l'aide d'une seringue classique mais présentent l'inconvénient de ne pouvoir être retirées de l'organisme

en cas de problème. Une diminution très importante et durable du taux de testostérone a également été observée chez l'homme après administration de microparticules de PLA-GA contenant de la nafaréline.

5 Ces différents systèmes d'administration présentent l'inconvénient d'une préparation sophistiquée et complexe qui demande des installations particulières.

La demanderesse vient maintenant de découvrir de nouvelles compositions pharmaceutiques, obtenues par un procédé de préparation extrêmement simple et qui permettent une libération prolongée d'un principe actif. Ces compositions ont 10 la propriété de gélifier instantanément en présence d'une phase aqueuse. Elles peuvent donc être judicieusement utilisées pour obtenir, par les voies sous-cutanée et intramusculaire, une libération soutenue et programmée de médicaments. Au contact des muqueuses, un gel va se former sous la peau ou dans le muscle et le médicament pourra diffuser et être libéré à partir du gel.

15 Des compositions lipidiques qui subissent une transformation de phase au contact de l'eau ont déjà été présentées dans la littérature.

La demande de brevet européen 550960 décrit des compositions pour application topique, destinées à éviter la transpiration, comprenant un agent évitant la transpiration, qui comprend au moins une substance amphiphile, cet 20 agent évitant la transpiration étant capable de former une phase cristalline liquide insoluble dans l'eau, ayant une périodicité supérieure à 1. En particulier, l'exemple 14 illustre une composition capable de former une phase cristalline hexagonale inverse au contact de la transpiration, composée de 34 à 50 % d'acide oléique et de 50 à 66% de lécithine (phosphatidylcholine).

25 La demande de brevet internationale WO 94/10978 décrit des compositions émulsifiantes destinées à remplacer les émulsifiant synthétiques couramment utilisés dans l'industrie alimentaire, cosmétique, de toilettage ou pharmaceutique. Ces compositions comprennent au moins un lipide membranaire (phospholipide), au moins un amphiphile naturel qui ne soit pas un émulsifiant primaire (acide gras 30 ou alcool gras en C₁₂ à C₂₂, ou combinaison d'un acide gras et d'un alcool gras), et, optionnellement, un milieu hydrophile (alcool aliphatique tel que le propylène glycol). Ces compositions possèdent la propriété de former des crèmes (émulsion huile dans l'eau) avec des huiles ou des substances huileuses et sont capables de former des émulsions stables ou des crèmes lorsqu'elles sont mélangées avec des 35 liposomes.

Plus particulièrement, l'exemple 4 décrit une composition constituée de 15% en poids de lécithine de soja hydrogénée (phospholipide), 15 % en poids d'acide gras, 45% en poids d'alcool gras et 25% en poids d'alcool (10% d'éthanol et 40 15% de glycérol). Cette composition se présente sous la forme d'une cire (soft waxy mass).

La littérature mentionne également des compositions pharmaceutiques fluides destinées au traitement des parodontites, se présentant sous la forme de suspensions ou émulsions plus ou moins visqueuses qui sont administrées dans la poche parodontale, généralement à l'aide de seringues.

5 La demande de brevet internationale WO 95/34287 décrit des compositions lipidiques biodégradables sous la forme de phases cristallines L2, permettant la libération contrôlée de substances actives et comprenant, outre la substance active, au moins un diacyl glycérol d'acide gras insaturé ayant de 16 à 22 atomes de carbones ou d'acide gras saturé ayant de 14 à 22 atomes de carbone, et au moins 10 un phospholipide choisi parmi les glycérophosphatides et sphingophosphatides, et, éventuellement, au moins un liquide polaire choisi parmi l'eau, le glycérol, l'éthylène glycol et le propylène glycol. Ces compositions possèdent la particularité de se transformer au contact de l'eau en phases cristallines liquides cubiques, ce qui permet de "mouler" la substance active dans le site où l'on désire que l'action ait 15 lieu. Ce document mentionne, parmi d'autres applications, la possibilité d'utiliser de telles compositions pour le traitement de la parodontite. Toutefois, l'efficacité de telles compositions dans le traitement de la parodontite n'est pas illustrée dans ce document.

20 Le brevet européen 429224 décrit des compositions se présentant sous la forme de gels contenant de 1 à 99% en poids de monooléine et de 1 à 90% en poids de substance active, que l'on place dans la cavité parodontale. En présence de l'eau environnante, ces compositions deviennent plus visqueuses et maintiennent la substance active près de son site d'action. La substance active est libérée lentement de manière contrôlée.

25 Le brevet US 5230895 décrit l'utilisation de compositions se présentant sous la forme de solutions ou de pâtes capables de se transformer en gel lorsqu'elles ont été placées dans la poche parodontale. Ces compositions sont biodégradables et permettent la libération contrôlée de la substance active, dans le site d'action. Elles contiennent un mélange de glycérides et d'une substance active choisi de manière 30 telle qu'il soit capable de former un gel dans l'environnement de la poche parodontale. Les compositions illustrées dans ce document contiennent au moins 70% de Myverol™ 18-92 qui est une composition de monoglycérides de tournesol ayant une teneur en monoglycéride d'au moins 90%.

35 Le brevet US 5143934 décrit des compositions permettant l'administration par libération contrôlée d'une substance active dans une poche parodontale, comprenant au moins un monoglycéride et au moins une huile végétale dans des proportions suffisantes pour former une phase cristalline liquide au contact de l'eau présente dans la poche parodontale. Ces compositions sont solides à température ambiante, mais elles ont un point de fusion inférieur à la température corporelle.

La présente invention concerne des compositions pharmaceutiques fluides permettant la libération contrôlée d'au moins une substance active comprenant

- a) une quantité thérapeutiquement efficace d'au moins une substance active,
- 5 b) de 3 à 55% en poids de phospholipide,
- c) de 16 à 72% en poids de solvant pharmaceutiquement acceptable, et
- d) de 4 à 52% en poids d'acide gras,

ces compositions ayant la propriété de se gélifier instantanément en présence d'une phase aqueuse.

10 Selon un autre aspect, l'invention se rapporte à des procédés pour la préparation de ces compositions.

Selon un troisième aspect, l'invention se rapporte à l'utilisation de ces compositions pour la libération contrôlée d'une ou plusieurs substances actives par injection sous-cutanée et/ou intramusculaire.

15 Les compositions selon la présente invention comprennent une quantité thérapeutiquement efficace d'au moins une substance active. Cette dernière peut être liposoluble ou hydrosoluble. On citera à titre d'exemple des antibiotiques, en particulier les antibiotiques actifs contre les bactéries anaérobies tels que la doxycycline ou la minocycline et leurs sels pharmaceutiquement acceptables, des agents anti-infectieux, tels que le métronidazole, la chlorhexidine, le chlorure de benzalkonium, le p-chloro-m-crésol, l'alcool 1,2-dichlorobenzylque, l'hexamidine ou le chlorofène et leurs sels pharmaceutiquement acceptables, des anesthésiques locaux tels que la lidocaïne, la procaïne, la tétracaïne, l'articaïne, la bupivacaïne, la mépivacaïne ou la prilocaine et leurs sels pharmaceutiquement acceptables, des 20 anti-inflammatoires stéroïdiens ou autres, tels que l'hydrocortisone, la cortisone, la prednisone, la prednisolone, la méthyprednisolone, la triamcinolone, la bétaméthasone ou la dexaméthasone et leurs sels pharmaceutiquement acceptables ainsi que l'acéclofénac, le diclofénac, l'ibuprofène et le piroxicam et leurs sels pharmaceutiquement acceptables, des antimycosiques tels que la griséofulvine, 25 l'amphotéricine B, la natamycine, la nystatine et leurs sels pharmaceutiquement acceptables ou encore des substances actives peptidiques telles que la calcitonine, la somatostatine, l'insuline, la bone growth hormone et autres facteurs de croissance ou de réparation.

30 Les compositions selon la présente invention contiennent de 3 à 55% de phospholipide. Les phospholipides utilisables selon la présente invention sont des esters phosphoriques de polyols et d'acides gras. Ils peuvent provenir de sources très variées, tant naturelles que par voie de synthèse. Les phospholipides peuvent être hydrogénés ou non hydrogénés. On citera à titre d'exemples, la phosphatidylcholine, la phosphatidylcholine hydrogénée, les sels du phosphatidylglycérol, la dicaproylphosphatidylcholine ou les sels du 35 40

distéaroylphosphatidylglycérol. On peut également utiliser ces phospholipides en mélange. De préférence, le phospholipide présent dans les compositions selon la présente invention est la phosphatidylcholine.

Lorsque le phospholipide est choisi parmi la phosphatidylcholine, les sels du phosphatidylglycérol, la dicaproylphosphatidylcholine ou les sels du distéaroylphosphatidylglycérol, les compositions préférées selon la présente invention contiennent de 15 à 55% en poids de phospholipide. Lorsque le phospholipide est une phosphatidylcholine hydrogénée, les compositions selon la présente invention contiennent de 3 à 11%, de préférence de 3 à 10% en poids de phospholipide.

Les compositions selon la présente invention contiennent un ou plusieurs solvants pharmaceutiquement acceptables. Par solvant pharmaceutiquement acceptable, on entend un solvant tel que le propylène glycol, les polyéthylène glycols, les huiles minérales telles que l'huile de paraffine ou les huiles de silicone ou tout autre solvant dans lequel le phospholide utilisé est soluble. On peut également utiliser des mélanges de plusieurs solvants pharmaceutiquement acceptables. On utilise de préférence le propylène glycol. Le solvant utilisé est pharmaceutiquement acceptable, ce qui signifie que le solvant ne produira pas de réaction biologique se traduisant par des infections, inflammations ou autres phénomènes de rejet.

Les compositions selon la présente invention contiennent également de 4 à 52% d'au moins un acide gras. Les acides gras utilisables selon la présente invention sont des acides organiques carboxyliques saturés ou insaturés contenant de 4 à 22 atomes de carbone, de préférence de 8 à 18 atomes de carbone. A titre d'exemple, on citera l'acide oléique, l'acide caprylique, l'acide caprique, l'acide caproïque, l'acide myristique, l'acide butyrique... On peut également utiliser des mélanges d'acides gras. L'acide gras préféré selon la présente invention est l'acide oléique.

Eventuellement, les compositions selon la présente invention peuvent aussi contenir jusqu'à 15% en poids d'eau. On notera que la quantité d'eau présente dans les compositions selon l'invention est choisie de manière à ce que la composition ait la consistance désirée pour l'application envisagée.

La demanderesse a également découvert que des phospholipides se présentant sous la forme de mélanges commerciaux conviennent pour les compositions selon la présente invention. Comme exemple de telles compositions commerciales, on citera Phosal 50 PG™ (55,8% de phosphatidylcholine, 1,9% d'acides gras de soja, 2,9% de monoglycérides de tournesol, 1,9% d'éthanol, 37,3% de propylène glycol, 0,2% de palmitate d'ascorbyle), Phosal 53 MCT™ (60,8% de phosphatidylcholine, 2% acide oléique, 3% de monoglycérides de tournesol, 5%

d'éthanol, 29% de triglycérides, 0,2% de palmitate d'ascorbyle), disponibles chez NATTERMANN PHOSPHOLIPID GmbH.

Les compositions selon la présente invention peuvent également contenir les composants optionnels suivants: jusqu'à 5% en poids de monoglycéride ou de diglycéride ou d'un mélange de mono- et de diglycéride et/ou jusqu'à 15% en poids de triglycérides.

Les compositions selon la présente invention peuvent en outre contenir un ou plusieurs agents conservateurs (tel que l'éthanol), un ou plusieurs agents antioxydants (tel que le palmitate d'ascorbyle) ou un ou plusieurs agents 10 complexants (tel que l'EDTA (éthylènediamine tétraacétate)).

Les compositions selon la présente invention permettent la libération contrôlée d'au moins une substance active. Par libération contrôlée, on entend un profil de libération de la substance active souhaitable pour le traitement envisagé. La libération de la substance active peut donc être plus ou moins retenue ou 15 ralentie en fonction de la substance active utilisée et de l'effet thérapeutique recherché. On notera que le contrôle de la libération de la substance active peut être aisément obtenu par de simples variations des proportions des composants des compositions selon la présente invention. Elles se prêtent donc très bien à diverses applications thérapeutiques dans lesquelles on recherche la libération contrôlée 20 d'une substance active dans un site biologique bien précis.

Les compositions selon la présente invention sont des compositions pharmaceutiques fluides se présentant sous la forme d'émulsions, de suspensions ou de préparations huileuses. Elles possèdent la propriété de se gélifier instantanément en présence d'une phase aqueuse. En effet, lorsque les 25 compositions selon la présente invention sont placées en présence d'un excès de phase aqueuse, elles passent d'un état fluide à un état de gel non miscible avec la phase aqueuse environnante.

Selon un autre aspect, la présente invention concerne des procédés de préparation des compositions selon la présente invention. Les compositions selon la 30 présente invention sont obtenues par un procédé comportant les étapes successives suivantes:

- i) le ou les phospholipides sont dissous dans le ou les solvants pharmaceutiquement acceptables;
- ii) le ou les acides gras sont ajoutés à la solution de phospholipide sous agitation;
- 35 iii) la ou les substances actives sont incorporées au mélange obtenu à la fin de l'étape ii), et
- iv) de l'eau est éventuellement ajoutée à la composition obtenue à l'étape iii).

Lorsque la substance active est hydrosoluble, elle est dissoute dans une 40 quantité minimale d'eau avant l'incorporation à l'étape iii). Lorsque la substance

active n'est pas soluble dans l'eau, elle est incorporée à l'étape iii) dans le mélange de phospholipide, de solvant pharmaceutiquement acceptable et d'acide gras. Dans le cas d'une substance à la fois non hydrosoluble et peu ou pas liposoluble, elle est également incorporée à l'étape iii), éventuellement sous forme micronisée.

5 Les exemples qui suivent illustrent la présente invention sans toutefois la limiter. Dans ces exemples, toutes les parties sont exprimées en poids. Les produits commerciaux suivants ont été obtenus chez NATTERMANN PHOSPHOLIPID GmbH et possèdent les compositions suivantes (pourcentages en poids):

10 - Phospholipon 90TM : phosphatidylcholine;
- Phosal 50 PGTM : 55,8% de phosphatidylcholine, 1,9% d'acides gras de soja, 2,9% de monoglycérides de tournesol, 1,9% d'éthanol, 37,3% de propylène glycol, 0,2% de palmitate d'ascorbyle;
- NAT 8449TM : 60% de phosphatidylcholine, 40% de propylène glycol ;
15 - Phosal 53 MCTTM : 60,8% de phosphatidylcholine, 2% d'acide oléique, 3% de monoglycérides de tournesol, 5% d'éthanol, 29% de triglycérides, 0,2% de palmitate d'ascorbyle;
- Phospholipon G-NaTM : sel sodique de 3(3-sn-phosphatidyl)glycérol de soja;
20 - Phospholipon CCTM : 1,2-dicaproyl-sn-glycéro(3)phosphocholine;
- Phospholipon SG-NaTM : sel sodique de 1,2-distéaroyl-sn-glycéro(3)phosphoglycérol;
- Phospholipon 90 HTM : (3-sn-phosphatidyl)choline de soja hydrogénée.

25 Exemple 1.

Cet exemple illustre la préparation de diverses compositions selon l'invention. Les compositions décrites ci-après se présentent sous la forme d'émulsions, suspensions ou solutions plus ou moins visqueuses qui gélifient instantanément en présence d'une phase aqueuse.

30

Mode opératoire général a:

Le Phosal 50 PGTM ou le NAT 8449TM et l'acide oléique sont mélangés sous agitation. La substance active est introduite dans le mélange sous agitation. Après homogénéisation, on ajoute éventuellement de l'eau pour rendre la préparation plus visqueuse.

35

Mode opératoire général b:

Le Phosal 50 PGTM ou le NAT 8449TM et l'acide oléique sont mélangés sous agitation. La substance active est dissoute dans l'eau, et la solution ainsi obtenue est

introduite dans le mélange Phosal 50 PGTM ou NAT 8449TM - acide oléique sous agitation.

1.1. Préparation au benzoate de méttronidazole.

5 Les préparations ayant les compositions présentées dans le Tableau 1 sont obtenues suivant le mode opératoire général a.

Tableau 1 - Compositions A et B - Métronidazole (parties)

Composition	A ₁	A ₂	A ₃	B ₁	B ₂
Phosal 50 PG TM	54,6	77,4	81,9	-	-
10 NAT 8449 TM	-	-	-	72,8	45,5
acide oléique	36,4	13,6	9,1	18,2	45,5
benzoate de metronidazole	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
eau	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0

15 1.2 Préparation au diacétate de chlorhexidine.

Les préparations ayant les compositions présentées dans le Tableau 2 sont obtenues suivant le mode opératoire général a.

Tableau 2 - Compositions C et D - chlorhexidine (parties)

Composition	C ₁	C ₂	D ₁	D ₂
20 Phosal 50 PG TM	51,0	63,8	-	-
NAT 8449 TM	-	-	59,5	51,0
acide oléique	34,0	21,2	25,5	34,0
diacétate de chlorhexidine	15,0	15,0	15,0	15,0

25 1.3. Préparation à l'hydronium de doxycycline.

Les préparations ayant les compositions présentées dans le Tableau 3 sont obtenues suivant le mode opératoire général b.

Tableau 3 - Compositions E et F - Doxycycline (parties)

Composition	E ₁	E ₂	F ₁	F ₂
30 Phosal 50 PG TM	43,0	64,5	-	-
NAT 8449 TM	-	-	51,6	34,4
acide oléique	43,0	21,5	34,4	51,6
hydronium de doxycycline	5,0	5,0	5,0	5,0
eau	9,0	9,0	9,0	9,0

35

1.4. Préparation au chlorhydrate de minocycline.

Les préparations ayant les compositions présentées dans le Tableau 4 sont obtenues suivant le mode opératoire général a.

Tableau 4 - Compositions G et H - Minocycline (parties)

Composition	G ₁	G ₂	H ₁	H ₂
Phosal 50 PG TM	45,5	77,4	-	-
NAT 8449 TM	-	-	68,3	45,5
5 acide oléique	45,5	13,6	22,7	45,5
chlorhydrate de minocycline	5,0	5,0	5,0	5,0
eau	4,0	4,0	4,0	4,0

1.5. Préparation à l'alcool 1,2-dichlorobenzylque

10 Les préparations ayant les compositions présentées dans le Tableau 5 sont obtenues suivant le mode opératoire général a.

Tableau 5 - Compositions I et J - Alcool 1,2-dichlorobenzylque (parties)

Composition	I	J
Phosal 50 PG TM	80	-
15 NAT 8449 TM	-	80
acide oléique	19	19
alcool 1,2-dichlorobenzylque	1	1

1.6. Préparation au succinate d'hydrocortisone.

20 Les préparations ayant les compositions présentées dans le Tableau 6 sont obtenues suivant le mode opératoire général b.

Tableau 6 - Compositions K et L - Hydrocortisone (parties)

Composition	K	L
Phosal 50 PG TM	80	-
25 NAT 8449 TM	-	67,0
acide oléique	15	28,0
succinate d'hydrocortisone	1	1
eau	4	4

30 1.7. Préparation au chlorhydrate de lidocaïne.

Les préparations ayant les compositions présentées dans le Tableau 7 sont obtenues suivant le mode opératoire général b.

Tableau 7 - Compositions M et N - Lidocaïne (parties)

Composition	M	N
Phosal 50 PG™	80	-
NAT 8449™	-	66
5 acide oléique	14	28
chlorhydrate de lidocaïne	2	2
eau	4	4

1.8. Préparation à la somatostatine.

10 Les préparations ayant les compositions présentées dans le tableau 8 sont obtenues suivant les modes opératoires suivants: préparation Z₁: mode opératoire a; préparations Z₂ à Z₅: mode opératoire b.

Tableau 8 - Compositions Z₁ à Z₅ - Somatostatine (parties)

15	Composition	Z ₁	Z ₂	Z ₃	Z ₄	Z ₅
	Phosal 50 PG™	85	62,25	74,70	62,25	74,70
	PEG 400	-	-	8,30	-	8,30
	Propylène glycol	-	20,75	-	20,75	-
	acide oléique	14,95	13	13	13	13
20	Somatostatine	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
	tampon acétique	-	3,95	3,95	-	-
	tampon acétique + lauryl sulfate de Na 7,5%	-	-	-	3,95	3,95

25 Exemple 2. Tests de libération.

2.1. Les préparations A₂ et B₁ préparées à l'exemple 1 ont été soumises à un test de libération effectué selon les normes de la 23 ème édition de la pharmacopée U.S. (USP 23), utilisant l'appareil n°1 à une température de 37°C, les pales tournant à 50 tpm.

30 Ce test a montré que la préparation A₂ libère environ 60% du principe actif en 6 heures, la libération se poursuivant ensuite lentement pour atteindre environ 65% en 24 heures. Quant à la préparation B₁, elle libère environ 45% du principe actif en 6 heures, puis la libération continue lentement pour atteindre environ 55% en 24 heures.

35

2.2. Les préparations Z₁ à Z₅ préparées à l'exemple 1 ont été soumises à un test de libération effectué selon les normes de la 23 ème édition de la pharmacopée U.S.

(USP 23), utilisant l'appareil n°1 à une température de 37°C, les pales tournant à 50 tpm.

Ce test a montré que la préparation Z₅ libère environ 23% du principe actif en 24 heures, la libération se poursuivant pour atteindre environ 31% en 48 heures; la préparation Z₃ libère environ 18% du principe actif en 24 heures ; la préparation Z₁ libère environ 14% du principe actif en 24 heures ; les préparations Z₂ et Z₄ libèrent environ 7% du principe actif en 24 heures. Ces résultats montrent qu'il est possible d'influencer la libération du principe actif en modifiant la composition des préparations.

10

Exemple 3.

Cet exemple montre que différents solvants pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés dans les compositions selon la présente invention.

3.1. Composition O : du Phospholipon 90TM (30 parties en poids) est dissous à 15 chaud dans le polyéthylène glycol 400 (45 parties en poids). Après refroidissement, l'acide oléique est ajouté sous agitation. Au contact d'une solution aqueuse, la préparation gélifie instantanément.

Cet exemple montre que le propylène glycol peut être remplacé par du PEG 400.

20 3.2. Compositions P : on mélange sous agitation 40,9 parties de NAT 8449TM, 27,3 parties de PEG 400, 22,8 parties en poids d'acide oléique. De l'eau (9 parties en poids) est ajoutée sous agitation pour rendre la préparation plus visqueuse.

Les préparations ayant les compositions présentées dans le Tableau 9 sont obtenues suivant ce mode opératoire.

25

Tableau 9 - Compositions P (parties)

Composition	P ₁	P ₂	P ₃
NAT 8449 TM	34,1	40,9	61,4
PEG 400	34,1	27,3	6,8
acide oléique	22,8	22,8	22,8
eau	9,0	9,0	9,0

Exemple 4.

Cet exemple montre que les compositions selon la présente invention peuvent également contenir des triglycérides.

35 Composition Q: On mélange sous agitation 61,2 parties de Phosal 50 PGTM, 20,4 parties de Phosal 53 MCTTM et 14,4 parties d'acide oléique. On ajoute ensuite 4 parties d'eau à ce mélange sous agitation.

Cette préparation gélifie instantanément au contact d'une phase aqueuse.

Exemple 5.

Cet exemple montre que les compositions selon la présente invention peuvent contenir différents types de phospholipides. Les phospholipides utilisés 5 sont le sel sodique du 3-(3-sn-phosphatidyl)glycérol de soja (Phospholipon G-NaTM), la 1,2-dicaproyl-sn-glycéro(3)phosphocholine (Phospholipon CCTM), le sel sodique du 1,2-distéaroyl-sn-glycéro (3) phosphoglycérol (Phospholipon SG-NaTM) et la (3-sn-phosphatidyl)choline de soja hydrogénée (Phospholipon 90HTM)

Les compositions P présentées dans le Tableau 10 sont obtenues en 10 mélangeant les divers composants sous agitation. Ces quatre compositions gélifient instantanément en présence d'une phase aqueuse.

Tableau 10 - Compositions R (parties)

Composition	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
Phospholipon G-Na TM 30	-	-	-	
15 Phospholipon CC TM	-	30	-	-
Phospholipon SG-Na TM	-	-	15	-
Phospholipon 90H TM	-	-	-	3
PEG 400	45	45	60	72
acide oléique	25	25	25	25

20

Exemple 6.

Cet exemple montre que l'acide oléique peut être remplacé par d'autres acides gras ou par un alcool gras dans les compositions selon la présente invention.

Les compositions S présentées dans le Tableau 11 sont obtenues en 25 mélangeant les divers composants sous agitation. Ces quatre compositions gélifient instantanément en présence d'une phase aqueuse.

Tableau 11 - Compositions S (parties)

Composition	S ₁	S ₂	S ₃	S ₄
Phosal 50PG TM	80	80	80	80
30 acide caprylique	20	-	-	-
acide caprique	-	20	-	-
acide oléique	-	-	20	-
alcool oléique	-	-	-	20

35 **Exemple 7. Mesure de la vitesse de libération en fonction des excipients.**

7.1. Les compositions T présentées dans le Tableau 12 sont obtenues en ajoutant la quantité voulue d'une solution aqueuse à 10% de colorant Sicomet-FDC bleu 1 au mélange des autres composants sous agitation.

Les compositions T₁ à T₆ gélifient instantanément en présence d'une phase aqueuse; le gel est plus fluide pour la composition T₇.

Tableau 12 - Compositions T (parties)

Composition	contrôle	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	T ₆	T ₇
5 Phosal 50PG TM	-	81,6	68,3	68,3	68,3	68,3	68,3	40,8
acide oléique	-	14,4	22,7	18,2	13,7	18,2	9,0	14,4
Miglyol 810N TM	-	-	-	4,5	9,0	-	13,7	-
10 Phosal 53 MCT TM	-	-	-	-	-	4,5	-	40,8
solution de colorant	100	4,0	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	4,0

10

Le test de libération est effectué comme suit. Des quantités égales des préparations T₁ à T₇ et de la solution de contrôle sont déposées dans un puits creusé au centre d'une couche d'épaisseur constante de trypticase soy agar coulée dans une boîte de Pétri. La vitesse de diffusion du colorant est déterminée en 15 mesurant le diamètre de la tache de colorant en fonction du temps. Les résultats obtenus pour la solution de contrôle et les solutions T₁ à T₇ sont repris dans le Tableau 13.

15

Tableau 13 - Vitesse de libération des préparations T₁ à T₇.

20	Temps (heures)	Diamètre de la tache en mm.						
		contrôle	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	T ₆ , T ₇
0	16,97	18,74	18,61	17,66	18,36	18,49	*	
3	49,55	-	-	-	-	-	*	
6	62,18	29,56	29,14	28,58	23,12	33,33	*	
24	90,10	51,00	30,38	30,57	24,59	52,96	*	
25	36	96,29	57,45	34,02	33,67	31,23	54,55	*
	72	108,52	60,45	39,29	34,58	31,82	68,67	*

* Aucune diffusion n'est observée.

Cet exemple montre que l'on peut contrôler la vitesse de libération d'une substance active par le choix des composants de la préparation.

30

7.2. De manière analogue, on a préparé les compositions U reprises dans le Tableau 14.

Tableau 14 - Compositions U (parties)

Composition	U ₁	U ₂	U ₃	U ₄
Phosal 50PG TM	72,0	81,6	86,4	91,2
acide oléique	24,0	14,4	9,6	4,8
solution de colorant	4,0	4,0	4,0	4,0

5 Un test de libération tel que décrit à l'exemple 7.1 est effectué sur les compositions U₁ à U₄; pour comparaison, un test de libération est simultanément réalisé avec la solution T₇ et avec une solution à 10% de Sicomet-FDC blue 1 (contrôle). Les 10 résultats de ce test sont présentés au Tableau 15.

Tableau 15 - Vitesse de libération des préparations U₁ à U₄ et T₇.

Temps (heures)	contrôle	Diamètre de la tache en mm.				
		U ₁	U ₂	U ₃	U ₄	T ₇
2	46	18	24	27	24	18
15	4	55	18	28	34	26
	6	62	18	33	40	28
	24	82	23	48	47	37

20 Ces résultats montrent que l'on peut contrôler la vitesse de libération d'une substance active par le choix des composants de la préparation.

Exemple 8. Essais *in vivo*. Injection sous-cutanée et intramusculaire d'une préparation à la calcitonine.

25 La calcitonine provoque une diminution du taux de calcium sérique en relation directe avec son activité. Au cours de ces essais, l'évolution au cours du temps du taux de calcium sérique chez le rat a été suivie après injection sous-cutanée ou intramusculaire de préparations selon l'invention contenant 20 UI de calcitonine de saumon.

30

8.1. Formulations.

Les compositions comprenant de la calcitonine de saumon utilisées dans ces essais sont reprises dans le Tableau 16.

Tableau 16 - Compositions X (parties)

Composition	X ₁	X ₂	X ₃
Phosal 50PG™	-	40,8	81,6
Phosal 53 MCT™	-	40,8	-
5 acide oléique	-	14,4	14,4
calcitonine	10000 UI	10000 UI	10000 UI
tampon acétique pH 4,3	100	4,0	4,0

La calcitonine utilisée contient 5660 UI/mg. Les 10000 UI présentes dans les 10 préparations X₁ à X₃ correspondent à 1.767 mg.

8.2. Expérimentation animale.

L'expérimentation a porté sur deux groupes de 18 rats Wistar mâles conscients et non mis à jeun (provenance IFFA CREDO) d'un poids de 169,1 g à 193,6 g (moyenne : 183,0 g ; écart-type : 5,9 g), pour le premier groupe, et d'un poids de 170,2 g à 189,1 g (moyenne : 180,0 g ; écart-type : 5,2 g), pour le second groupe. Chaque groupe de 18 animaux est réparti en 3 séries de 6 :

Premier groupe:

- série 1 : chaque rat reçoit par voie sous-cutanée dans la région abdominale 200 µl de la préparation X₁, soit 20 UI de calcitonine;
- série 2 : chaque rat reçoit par voie sous-cutanée dans la région abdominale 200 µl de la préparation X₂, soit 20 UI de calcitonine;
- série 3 : chaque rat reçoit par voie sous-cutanée dans la région abdominale 200 µl de la préparation X₂, soit 20 UI de calcitonine.

25 Second groupe:

- série 4 : chaque rat reçoit par voie intramusculaire dans le muscle de la cuisse 200 µl de la préparation X₁, soit 20 UI de calcitonine;
- série 5 : chaque rat reçoit par voie intramusculaire dans le muscle de la cuisse 200 µl de la préparation X₂, soit 20 UI de calcitonine;
- série 6 : chaque rat reçoit par voie intramusculaire dans le muscle de la cuisse 200 µl de la préparation X₂, soit 20 UI de calcitonine.

Après administration des préparations, les rats reçoivent une nourriture pauvre en calcium et de l'eau désionisée.

Des échantillons sanguins de 300 µL sont prélevés au niveau d'une veine caudale avant administration (t = 0) et aux temps suivants après administration: 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h, 24 h, 32 h et 48 h. Les échantillons reposent 1 h à température ambiante avant de subir 2 centrifugations successives à 6.000 tpm

durant 10 minutes. Les sera recueillis sont congelés à -20°C jusqu'au moment du dosage du calcium sérique.

8.3. Dosage du calcium sérique.

5 Un échantillon sérique de 90 μ L est ajouté à 2 mL une solution de chlorure de lanthane (15 mmol/L) dans l'acide chlorhydrique (50 mmol/L). Le taux calcique de l'échantillon ainsi dilué est mesuré à l'aide d'un spectrophotomètre d'absorption atomique (Varian Spectra A-40) (Extinction à 422,7 nm). La courbe d'étalonnage est réalisée au départ de 5 solutions standard :

10 - un blanc contenant du chlorure de sodium (140 mmol/L), du chlorure de potassium (5 mmol/L), de l'acide chlorhydrique (30 mmol/L) et de l'acétate de magnésium (1 mmol/L)

- les solutions standard contenant en plus du blanc du carbonate de calcium aux concentrations de 1,25/2,5/5 et 7,5 mmol/L.

15 L'appareil est étalonné avant chaque série de rats. Le taux calcique des échantillons est calculé à partir de la courbe d'étalonnage (Data Station Varian). Les concentrations calculées sont ensuite exprimées en pourcentage de la valeur initiale c'est-à-dire la valeur obtenue avant tout traitement ($t=0$). Ces valeurs initiales varient selon l'animal de 3,34 à 2,26 mmol/L.

20 Les résultats obtenus avec les séries 1, 2 et 3 (administration sous-cutanée) sont présentés au Tableau 17 qui reprend les moyennes des taux sériques de calcium exprimés en pourcentage de la concentration initiale ($t=0$) et les erreurs type sur ces moyennes obtenus pour les préparations X_1 , X_2 et X_3 .

25 **Tableau 17 – Taux sériques de calcium \pm erreur type en fonction du temps après injection sous-cutanée des formulations X_1 , X_2 et X_3 .**

	Temps (h)	X_1	X_2	X_3
30	0	100	100	100
	0,5	86,52 \pm 2,90	91,11 \pm 1,59	90,72 \pm 2,17
	1	80,33 \pm 4,29	84,00 \pm 2,05	86,59 \pm 2,39
	2	69,13 \pm 1,79	74,43 \pm 2,38	75,69 \pm 1,62
	4	59,26 \pm 0,86	73,62 \pm 4,41	69,19 \pm 2,39
	8	55,04 \pm 1,12	82,30 \pm 7,26	66,52 \pm 1,13
35	24	97,14 \pm 2,38	95,65 \pm 3,93	73,38 \pm 3,59
	32	101,03 \pm 2,99	93,85 \pm 3,90	75,98 \pm 2,40
	48	97,32 \pm 3,44	100,09 \pm 1,75	87,13 \pm 1,51

Les résultats obtenus avec les séries 4, 5 et 6 (administration intramusculaire) sont présentés au Tableau 18 qui reprend les moyennes des taux sériques de calcium exprimés en pourcentage de la concentration initiale (t=0) et les erreurs type sur ces moyennes obtenus pour les préparations X₁, X₂ et X₃.

5

Tableau 18 – Taux sériques de calcium ± erreur type en fonction du temps après injection intramusculaire des formulations X₁, X₂ et X₃.

	Temps (h)	X ₁	X ₂	X ₃
10	0	100	100	100
	0.5	86,51 ± 2,09	89,06 ± 1,39	88,27 ± 1,64
	2	78,77 ± 1,80	79,31 ± 1,55	81,81 ± 1,86
	2	73,89 ± 1,82	75,82 ± 2,52	75,95 ± 1,31
	4	65,63 ± 1,32	68,58 ± 2,14	72,74 ± 1,57
	-8	62,93 ± 1,55	63,91 ± 1,45	66,01 ± 1,55
15	24	83,70 ± 3,25	78,66 ± 4,07	74,12 ± 2,38
	32	94,50 ± 1,70	85,83 ± 4,41	78,12 ± 2,24
	48	98,53 ± 2,76	105,33 ± 4,15	100,62 ± 1,34

20 Ces résultats montrent une prolongation de l'effet de la calcitonine, après administration sous-cutanée ou intramusculaire, de plusieurs heures pour les préparations X₂ et X₃ par rapport à l'effet de la solution de référence X₁, cet effet étant plus important pour la préparation X₃ que pour la préparation X₂.

25 Ces essais montrent aussi qu'il est possible de moduler *in vivo* l'activité biologique du principe actif en modifiant la composition des préparations. Ceci apparaît clairement dans le tableau 19 qui reprend les biodisponibilités relatives (par rapport à la solution X₁) des préparations X₂ et X₃ après injections sous-cutanée (s.c.) et intramusculaire (i.m.)

Tableau 19 – Biodisponibilité relative (%) des préparations X₂ et X₃.

	Injection	X ₂	X ₃
30	sous-cutanée	63,89	172,56
	intramusculaire	110,41	128,72

REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique fluide permettant la libération contrôlée d'au moins une substance active comprenant
 - 5 a) une quantité thérapeutiquement efficace d'au moins une substance active,
 - b) de 3 à 55% en poids de phospholipide,
 - c) de 16 à 72% en poids de solvant pharmaceutiquement acceptable, et
 - d) de 4 à 52% en poids d'acide gras.ladite composition ayant la propriété de se gélifier instantanément en présence d'une phase aqueuse.
- 10 2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce que la substance active est choisie parmi les antibiotiques, les agents anti-infectieux, les anesthésiques locaux, les anti-inflammatoires, les antimycosiques ou des substances actives peptidiques.
- 15 3. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que le phospholipide est choisi parmi la phosphatidylcholine, les sels du phosphatidylglycérol, la dicaproylphosphatidylcholine et les sels du distéaroylphosphatidylglycérol, seuls ou en mélange.
4. Composition pharmaceutique selon la revendication 3, caractérisée en ce qu'elle contient de 15 à 55% en poids de phospholipide, de préférence, de 15 à 20 51% en poids de phospholipide.
5. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que le phospholipide est une phosphatidylcholine hydrogénée.
- 25 6. Composition selon la revendication 5, caractérisée en ce qu'elle contient de 3 à 11%, de préférence de 3 à 10% en poids de phospholipide.
7. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que le solvant pharmaceutiquement acceptable est choisi parmi le propylène glycol, les polyéthylène glycols ou les huiles minérales telles que l'huile de paraffine ou les huiles de silicone, seuls ou en mélange.
- 30 8. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que les acides gras utilisés sont des acides carboxyliques organiques saturés ou insaturés contenant de 4 à 22 atomes de carbone, de préférence de 8 à 18 atomes de carbone.
9. Composition pharmaceutique selon la revendication 8, caractérisée en ce que les acides gras sont choisis parmi l'acide oléique, l'acide caprylique, l'acide caprique, l'acide caproïque, l'acide myristique ou l'acide butyrique, seuls ou en 35 mélange.
10. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre jusqu'à 5% en poids de .

monoglycéride ou de diglycéride ou d'un mélange de mono- et de diglycéride et/ou jusqu'à 15% en poids de triglycérides.

11. Procédé de fabrication d'une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce qu'il comprend les 5 étapes successives suivantes:
 - i) le ou les phospholipides sont dissous dans le solvant pharmaceutiquement acceptable;
 - ii) le ou les acides gras sont ajoutés à la solution de phospholipide sous agitation;
 - 10 iii) la ou les substances actives sont incorporées au mélange obtenu à la fin de l'étape ii), et
 - iv) de l'eau est éventuellement ajoutée à la composition obtenue à l'étape iii).
12. Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce que la ou les substances actives sont dissoutes dans une quantité minimale d'eau avant l'incorporation 15 à l'étape iii).
13. Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce que la ou les substances actives sont incorporées à l'étape iii), éventuellement sous forme micronisée.
14. Utilisation d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 13 pour la libération contrôlée d'une ou plusieurs substances actives par injection 20 sous-cutanée et/ou intramusculaire de substances actives.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/02551

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 6 A61K9/10 A61K47/12 A61K47/24

According to international Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 429 224 A (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 29 May 1991 (1991-05-29) cited in the application the whole document	1-13
Y	EP 0 550 960 A (UNILEVER PLC) 14 July 1993 (1993-07-14) cited in the application page 3, line 30 – line 43 page 7; example 14 page 15, line 1 – line 15	1-13
Y	WO 94 10978 A (PHARES PHARMACEUTICAL HOLLAND B.V.) 26 May 1994 (1994-05-26) cited in the application page 9; example 4	1-13

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the International filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 August 1999

Date of mailing of the international search report

13/08/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Benz, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/02551

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 95 03787 A (UNIVERSITY OF SASKATCHEWAN) 9 February 1995 (1995-02-09) page 55, line 3 - line 11 _____	1-13
A	WO 97 15285 A (ATRIX LABORATORIES, INC.) 1 May 1997 (1997-05-01) page 4, line 20 - page 7, line 28 page 10, line 9 - page 11, line 37 _____	14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Jpn. Application No

PCT/EP 99/02551

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
EP 429224	A 29-05-1991	US 5262164 A	AT 133858 T	AU 648761 B	16-11-1993
		AU 6667890 A	CA 2029050 A,C	DE 69025270 D	15-02-1996
		DE 69025270 T	DK 429224 T	DE 69025270 T	05-05-1994
		EP 0671175 A	ES 2082833 T	EP 0671175 A	23-05-1991
		FI 905682 A,B,	GR 3018933 T	ES 2082833 T	18-05-1991
		IE 72515 B	JP 3209313 A	FI 905682 A,B,	31-05-1996
		JP 3209313 A	PT 95896 A,B	IE 72515 B	23-04-1997
		PT 95896 A,B		JP 3209313 A	12-09-1991
				PT 95896 A,B	13-09-1991
EP 550960	A 14-07-1993	AT 181661 T	AU 659510 B	AU 2832092 A	15-07-1999
		AU 659510 B	CA 2082561 A	CA 2082561 A	18-05-1995
		CA 2082561 A	DE 69229498 D	DE 69229498 D	13-05-1993
		DE 69229498 D	JP 5262633 A	JP 5262633 A	05-08-1999
		JP 5262633 A	US 5593663 A	US 5593663 A	23-10-1993
		US 5593663 A	ZA 9208732 A	ZA 9208732 A	14-01-1997
		ZA 9208732 A			13-05-1994
WO 9410978	A 26-05-1994	EP 0667767 A			23-08-1995
WO 9503787	A 09-02-1995	AU 7343894 A	CA 2168260 A	EP 0711148 A	28-02-1995
		CA 2168260 A	US 5853755 A	US 5853755 A	09-02-1995
		EP 0711148 A			15-05-1996
		US 5853755 A			29-12-1998
WO 9715285	A 01-05-1997	US 5736152 A	AU 703365 B	AU 7665096 A	07-04-1998
		AU 703365 B	EP 0862416 A	EP 0862416 A	25-03-1999
		EP 0862416 A	US 5888533 A	US 5888533 A	15-05-1997
		US 5888533 A			09-09-1998
					30-03-1999

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Det. de Internationale No

PCT/EP 99/02551

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K9/10 A61K47/12 A61K47/24

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	EP 0 429 224 A (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 29 mai 1991 (1991-05-29) cité dans la demande le document en entier	1-13
Y	EP 0 550 960 A (UNILEVER PLC) 14 juillet 1993 (1993-07-14) cité dans la demande page 3, ligne 30 - ligne 43 page 7; exemple 14 page 15, ligne 1 - ligne 15	1-13
Y	WO 94 10978 A (PHARES PHARMACEUTICAL HOLLAND B.V.) 26 mai 1994 (1994-05-26) cité dans la demande page 9; exemple 4	1-13
		-/-

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

9 août 1999

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

13/08/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Benz, K

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der. de Internationale No
PCT/EP 99/02551

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 95 03787 A (UNIVERSITY OF SASKATCHEWAN) 9 février 1995 (1995-02-09) page 55, ligne 3 - ligne 11 _____	1-13
A	WO 97 15285 A (ATRIX LABORATORIES, INC.) 1 mai 1997 (1997-05-01) page 4, ligne 20 - page 7, ligne 28 page 10, ligne 9 - page 11, ligne 37 _____	14

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Den. de Internationale No

PCT/EP 99/02551

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)			Date de publication
EP 429224	A 29-05-1991	US AT AU AU CA DE DE DK EP ES FI GR IE JP PT	5262164 A 133858 T 648761 B 6667890 A 2029050 A,C 69025270 D 69025270 T 429224 T 0671175 A 2082833 T 905682 A,B, 3018933 T 72515 B 3209313 A 95896 A,B		16-11-1993 15-02-1996 05-05-1994 23-05-1991 18-05-1991 21-03-1996 23-01-1997 24-06-1996 13-09-1995 01-04-1996 18-05-1991 31-05-1996 23-04-1997 12-09-1991 13-09-1991
EP 550960	A 14-07-1993	AT AU AU CA DE JP US ZA	181661 T 659510 B 2832092 A 2082561 A 69229498 D 5262633 A 5593663 A 9208732 A		15-07-1999 18-05-1995 13-05-1993 13-05-1993 05-08-1999 12-10-1993 14-01-1997 13-05-1994
WO 9410978	A 26-05-1994	EP	0667767 A		23-08-1995
WO 9503787	A 09-02-1995	AU CA EP US	7343894 A 2168260 A 0711148 A 5853755 A		28-02-1995 09-02-1995 15-05-1996 29-12-1998
WO 9715285	A 01-05-1997	US AU AU EP US	5736152 A 703365 B 7665096 A 0862416 A 5888533 A		07-04-1998 25-03-1999 15-05-1997 09-09-1998 30-03-1999